

明 細 書

4級アンモニウム化合物、その製造方法、脳血管障害治療剤及び心臓疾患治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、新規な4級アンモニウム系化合物、その製造方法、それを有効成分とする脳血管障害治療剤及び心臓疾患治療剤に関する。

背景技術

[0002] [2-(4-メトキシカルボニル-フェノキシ)-エチル]-トリメチルアンモニウム、及び[2-(4-エトキシカルボニル-フェノキシ)-エチル]-トリメチルアンモニウムについては知られている(英国特許919126号明細書参照)。

上記化合物の製造方法については、4級アンモニウム基がトリメチルアンモニウム基である場合の製造方法として、フェノール誘導体を、金属ナトリウムの存在下に2-臭化エタンと反応させ、更にジメチルアミンと反応させた後に、ヨウ化メチルと処理する方法の記載がある(英国特許919126号明細書参照)。また、4級アンモニウム基の前駆体となりうるジメチルアミノエチル基の導入法として、フェノール誘導体を、金属ナトリウムの存在下に2-ジメチルアミノエチルクロライドと反応させることによる、ジメチルアミノエチル基の導入法の記載がある(ドイツ特許905738号明細書参照)。更に、ジメチルアミノエチル基の導入法として、フェノール誘導体を、金属アルコラートの存在下に2-ジメチルアミノエチルクロライドと反応させることによるジメチルアミノエチル基の導入法の記載がある(M. B. Moore, J. Amer. Chem. Soc., 78;5633-5636(1956)参照)。

しかし、上記化合物に於いて、ベンゼン環にアルコキシカルボニル基の代わりにカルボキシ基又はスルフォニル基を有する化合物については、知られていない。

また、ある特定の溶媒中で、特定のスルホン酸エステル誘導体との反応により、高収率で目的とするカルボキシ基又はスルフォニル基を有する4級アンモニウム化合物の前駆体となるジアルキルアミノ基の導入を行う製造方法も知られていなかった。

また、本発明の4級アンモニウム系化合物が、安全性に優れ、脳血管障害治療剤

及び心臓疾患治療剤として極めて優れた効果を発現することは、これまで全く知られていなかった。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0003] 本発明が解決しようとする課題は、安全性が高く、且つ優れた効果を有する医薬品として、特に脳血管障害や心臓疾患に対して優れた効果を有する特定の4級アンモニウム化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

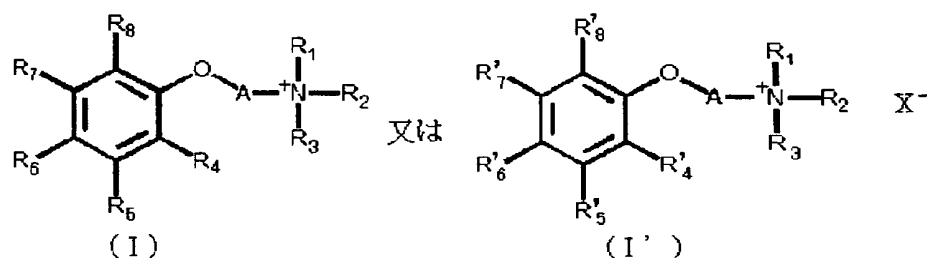
[0004] 本発明者らは、多数の化合物を検討し、安全性や薬理効果が高く、脳血管障害や心臓疾患に対して優れた効果を有する特定の4級アンモニウム化合物を見出し、本発明に至った。

また、種々の反応条件の検討を行い、本発明化合物を製造するための極めて優れた製造方法を見出すに至った。

即ち、本発明の第一の態様は、

(1) 一般式 (I) 又は (I')

[0005] [化1]



[0006] (式中、Aは炭素数1～4の直鎖状アルキル基、炭素数2～4の枝分かれたアルキル基、水酸基を有する炭素数1～4の直鎖状アルキル基、又は水酸基を有する炭素数2～4の枝分かれたアルキル基を表わし、R₁からR₃は、互いに同一もしくは異なった直鎖状、又は枝分れた炭素数1～12のアルキル基を表わし、R₄からR₈の一つはCO₂⁻、又はSO₃⁻、残りのR₄からR₈のうちの多くとも三つは水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外のR₄からR₈は水素原子を表わ

し、 R'_4 から R'_8 の一つは CO_2H 、又は SO_3H 、残りの R'_4 から R'_8 のうちの多くとも二つは水酸基、それ以外の R'_4 から R'_8 は水素原子を表わし、 X^- は、4級アンモニウム基と塩を形成しうる陰イオンを表わす。)

で表わされる4級アンモニウム系化合物である。

(2) 上記4級アンモニウム系化合物において、 R_4 から R_8 の一つは CO_2^- 、又は R'_4 から R'_8 の一つは CO_2H であってよい。

(3) 同様に、 R_4 から R_8 の一つは SO_3^- 、又は R'_4 から R'_8 の一つは SO_3H であってよい。

(4) 上記(2)において、残りの R_4 から R_8 、又は R'_4 から R'_8 の一つが水酸基であってよい。

(5) 上記(3)において、残りの R_4 から R_8 、又は R'_4 から R'_8 の一つが水酸基であってよい。

(6) 上記(4)において、Aが炭素数2の直鎖状アルキル基であってよい。

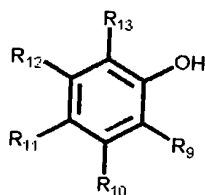
(7) 上記(5)において、Aが炭素数2の直鎖状アルキル基であってよい。

(8) 上記(6)において、 R_1 から R_3 は、メチル基であってよい。

(9) 上記(7)において、 R_1 から R_3 は、メチル基であってよい。

(10) 本発明の第二の態様は、一般式(II)

[化2]

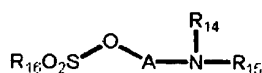


(II)

(式中、 R_9 から R_{13} の一つは、エステル基により保護されたカルボキシ基、又はスルホン酸基、残りの R_9 から R_{13} のうちの多くとも三つは保護された水酸基、及び炭素数1~4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R_9 から R_{13} は水素原子を表わす。)

で表されるフェノール誘導体に、一般式(III)

[化3]

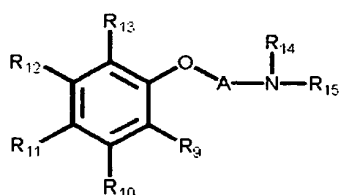


(III)

(式中、Aは炭素数1～4の直鎖状アルキル基、炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基、水酸基を有する炭素数1～4の直鎖状アルキル基、又は水酸基を有する炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基を表わし、 R_{14} から R_{15} は、互いに同一もしくは異なった直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基を表わし、 R_{16} は、炭素数1～4の低級アルキル基、又は炭素数6～7のアリール基を表わす。)

で表されるスルホン酸エステル誘導体を、有機溶媒中、塩基性物質の存在下に反応させ、一般式(IV)

[化4]

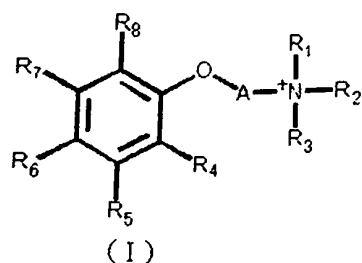


(IV)

(式中、Aは炭素数1～4の直鎖状アルキル基、炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基、水酸基を有する炭素数1～4の直鎖状アルキル基、又は水酸基を有する炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基を表わし、 R_9 から R_{13} の一つは、エステル基により保護されたカルボキシル基、又はスルホン酸基、残りの R_9 から R_{13} のうちの多くとも三つは保護された水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R_9 から R_{13} は水素原子を表わし、 R_{14} から R_{15} は、互いに同一もしくは異なった直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基を表わす。)

で表されるアミノ化合物とし、更に一般式(IV)で表される化合物に直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のハロゲン化アルキル類、或いは直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基によりエステル化されたスルホン酸エステル類を反応させ、次に、エステル基により保護されたカルボキシル基、又はスルホン酸基、及び保護された水酸基の脱保護を行い、イオン交換樹脂にて処理することを特徴とする、一般式(I)

[化5]

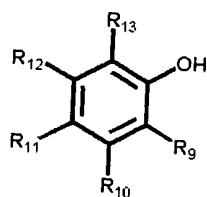


(式中、Aは炭素数1～4の直鎖状アルキル基、炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基、水酸基を有する炭素数1～4の直鎖状アルキル基、又は水酸基を有する炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基を表わし、 R_1 、 R_2 、 R_3 は、互いに同一もしくは異なった直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基を表わし、 R_4 から R_8 の一つは、 CO_2^- 、又は SO_3^- 、残りの R_4 から R_8 のうちの多くとも三つは水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R_4 から R_8 は水素原子を表わす。)

で表される4級アンモニウム系化合物の製造方法である。

(11) 本発明の第三の態様は、一般式(II)

[化6]

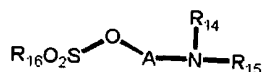


(II)

(式中、 R_9 から R_{13} の一つは、エステル基により保護されたカルボキシル基、又はスルホン酸基、残りの R_9 から R_{13} のうちの多くとも三つは保護された水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R_9 から R_{13} は水素原子を表わす。)

で表されるフェノール誘導体に、一般式(III)

[化7]

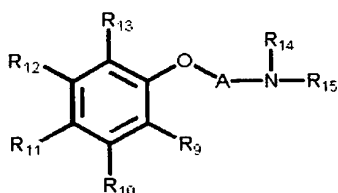


(III)

(式中、Aは炭素数1～4の直鎖状アルキル基、炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基、水酸基を有する炭素数1～4の直鎖状アルキル基、又は水酸基を有する炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基を表わし、 R_{14} から R_{15} は、互いに同一もしくは異なった直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基を表わし、 R_{16} は、炭素数1～4の低級アルキル基、又は炭素数6～7のアリール基を表わす。)

で表されるスルホン酸エステル誘導体を、有機溶媒中、塩基性物質の存在下に反応させ、一般式(IV)

[化8]

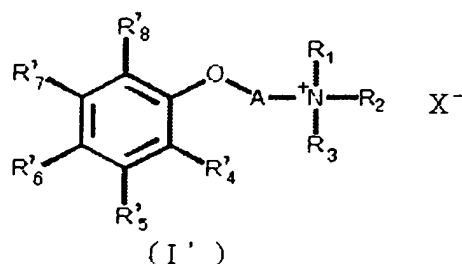


(IV)

(式中、Aは炭素数1～4の直鎖状アルキル基、炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基、水酸基を有する炭素数1～4の直鎖状アルキル基、又は水酸基を有する炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基を表わし、 R_9 から R_{13} の一つは、エステル基により保護されたカルボキシル基、又はスルホン酸基、残りの R_9 から R_{13} のうちの多くとも三つは保護された水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R_9 から R_{13} は水素原子を表わし、 R_{14} から R_{15} は、互いに同一もしくは異なった直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基を表わす。)

で表されるアミノ化合物とし、更に一般式(IV)で表される化合物に直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のハロゲン化アルキル類、或いは直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基によりエステル化されたスルホン酸エステル類を反応させ、次に、エステル基により保護されたカルボキシル基、又はスルホン酸基、及び保護された水酸基の脱保護を行い、酸性物質にて処理することを特徴とする、一般式(I')

[化9]



(式中、Aは炭素数1～4の直鎖状アルキル基、炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基、水酸基を有する炭素数1～4の直鎖状アルキル基、又は水酸基を有する炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基を表わし、 R_1 、 R_2 、 R_3 は、互いに同一もしくは異なった直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基を表わし、 R'_4 から R'_8 の一つは、 CO_2H 、又は SO_3H 、残りの R'_4 から R'_8 のうちの多くとも三つは水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R'_4 から R'_8 は水素原子を表わし、 X^- は、4級アンモニウム基と塩を形成しうる陰イオンを表わす。)

で表される4級アンモニウム系化合物の製造方法である。

(12) 上記(10)及び(11)において、一般式(II)で表されるフェノール誘導体に一般式(III)で表されるスルホン酸エステル誘導体を反応させる工程において、使用される有機溶媒は、アルコール系、エーテル系、又はアミド系有機溶媒であってよい。

(13) 上記(12)において、一般式(III)の R_{16} がメチル基であってよい。

(14) 13において、一般式(II)で表されるフェノール誘導体に一般式(III)で表されるスルホン酸エステル誘導体を反応させる工程において、使用される有機溶媒が炭素数4～6のエーテル系有機溶媒であってよい。

(15) 本発明の第四の態様は、上記(1)～(9)の何れか一つの4級アンモニウム系化合物を有効成分とする脳血管障害治療剤である。

(16) 上記(15)の脳血管障害治療剤において、脳血管障害が、脳梗塞、脳血栓症、脳塞栓症、一過性脳虚血発作、及びこれらの疾患によって引き起こされる機能障害であってよい。

(17) 本発明の第五の態様は、上記(1)～(9)の何れか一つの4級アンモニウム系化合物の使用である。

(18) 本発明の第六の態様は、上記(1)～(9)の何れか一つの4級アンモニウム系化

化合物を用いる脳血管障害の治療方法である。

(19) 本発明の第七の態様は、上記(1)～(9)の何れか一つの4級アンモニウム系化合物を有効成分とする心臓疾患治療剤である。

(20) 本発明の第八の態様は、心臓疾患治療剤を製造するための、上記(1)～(9)の何れか一つの4級アンモニウム系化合物の使用である。

(21) 本発明の第九の態様は、上記(1)～(9)の何れか一つの4級アンモニウム系化合物を用いる心臓疾患の治療方法である。

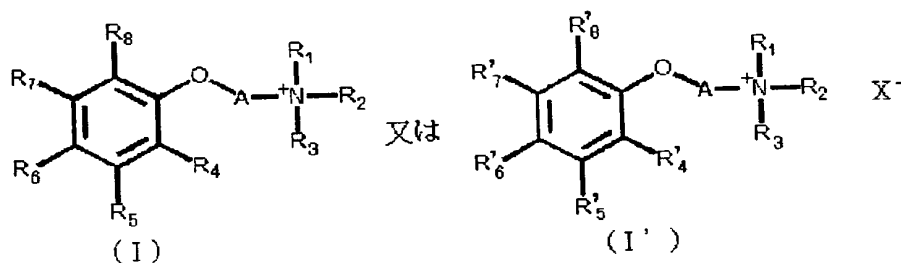
発明の効果

[0007] 本発明は、新規な4級アンモニウム化合物を提供し、またかかる化合物を有効成分とすることにより優れた薬効を示す脳血管障害治療剤及び心臓疾患治療剤をも提供するものであり、さらに高収率で製造することが可能である新規な4級アンモニウム化合物の製造方法を提供する。

発明を実施するための最良の形態

[0008] 本発明の一般式(I)又は(I')

[0009] [化10]



で示される4級アンモニウム系化合物における R_1 から R_3 は、互いに同一もしくは異なった直鎖状、或いは枝分れた炭素数1～12のアルキル基であり、具体的には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*s*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基、ドデシル基等の炭素数1～12のアルキル基が挙げられ、好ましくは炭素数1～4の低級アルキル基、特にメチル基が好ましい。

一般式(I)で示される R_4 から R_8 の一つは CO_2^- 、又は SO_3^- であり、残りの R_4 から R_8 の

うちの多くとも三つは水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R_4 から R_8 は水素原子を表わす。ここで、残りの R_4 から R_8 は、水酸基を含んでも含まなくてもよいが、最低1個の水酸基を含むことが好ましい。また、一般式(I')で示される R'_4 から R'_8 の一つは CO_2H 、又は SO_3H であり、残りの R'_4 から R'_8 のうちの多くとも三つは水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R'_4 から R'_8 は水素原子を表わし、 X^- は、4級アンモニウム基と塩を形成しうる陰イオンを表わす。ここで、残りの R'_4 から R'_8 は、水酸基を含んでも含まなくてもよいが、最低1個の水酸基を含むことが好ましい。

[0010] 一般式(I)におけるAは炭素数1～4の直鎖状アルキル基、或いは炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基、又は水酸基を有する炭素数1～4の直鎖状アルキル基、或いは炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基を表わす。Aで表わされるアルキル基として、例えば、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_2$ 等の直鎖状アルキル基、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CH_3)CH_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)CH_2$ 等の枝分かれしたアルキル基、又はこれらのアルキル基に水酸基の置換した基が挙げられるが、これらの基のなかで、直鎖状のアルキル基が好ましく、特に CH_2CH_2 が好ましい。

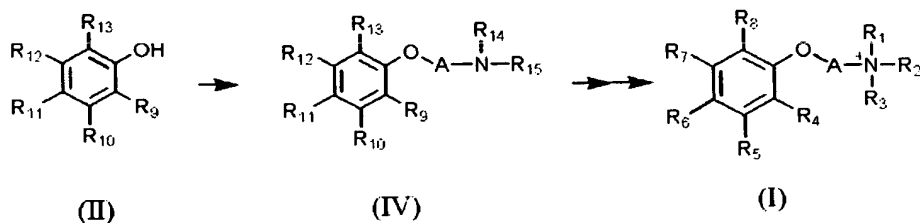
上記一般式(I')に於ける X^- としては、通常のアモニウム基と塩形成が可能な陰イオンであればよく、例えば、フッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン等のハロゲンイオン、水酸化物イオン、有機酸のイオンとして、ギ酸アニオン、酢酸アニオン、プロピオン酸アニオン、メタンスルホン酸アニオン、p-トルエンスルホン酸アニオン、シュウ酸アニオン、コハク酸アニオン、マレイン酸アニオン、フタル酸アニオン等が含まれる。また、炭酸イオン、硫酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン等の鉱酸類の陰イオンが挙げられる。

また、炭素原子の置換基によっては、光学活性体になるが、ここで含まれる光学活性体は、R体、S体どちらであってもよい。

[0011] 次に、本発明の一般式(I)及び(I')で表される化合物の製造方法について説明する。

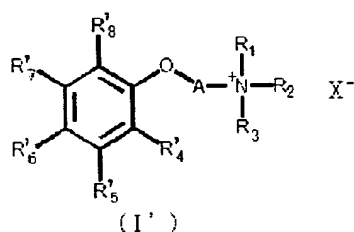
。

[0012] [化11]



又は

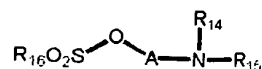
[0013] [化12]



(式中、Aは炭素数1～4の直鎖状アルキル基、炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基、水酸基を有する炭素数1～4の直鎖状アルキル基、又は水酸基を有する炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基を表わし、 R_1 から R_3 は、互いに同一もしくは異なった直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基を表わし、 R_4 から R_8 の一つは CO_2^- 、又は SO_3^- 、残りの R_4 から R_8 のうちの多くとも三つは水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R_4 から R_8 は水素原子を表わす。 R'_4 から R'_8 の一つは CO_2H 、又は SO_3H 、残りの R'_4 から R'_8 のうちの多くとも三つは水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R'_4 から R'_8 は水素原子を表わし、 X^- は、4級アンモニウム基と塩を形成しうる陰イオンを表わす。また、 R_9 から R_{13} の一つは、エステル基により保護されたカルボキシル基、又はスルホン酸基、残りの R_9 から R_{13} のうちの多くとも三つは保護された水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R_9 から R_{13} は水素原子を表わし、 R_{14} から R_{15} は、互いに同一もしくは異なった直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基を表す。)

[0014] 先ず、第一工程として、上記一般式(II)で表わされる化合物と一般式(III)

[0015] [化13]



(上式中の記号は前出と同じ。)

で表されるスルホン酸エステルとのアルキル化反応を行う。一般式(III)で表される化合物としては、例えば、Aが CH_2CH_2 である化合物を製造する場合、(2-ジメチルアミノエチル)-メタンスルホネート塩酸塩等のスルホン酸エステル類を用いる。ここで、スルホン酸エステル類としては、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、トリフロロメタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、トルエンスルホン酸エステル、ニトロトルエンスルホン酸エステル類が挙げられるが、メタンスルホン酸エステルが好ましい。これらのスルホン酸エステル類は、公知の製造方法によって製造することができる。

反応は、塩基性物質の存在下に行い、使用される塩基性物質としては、通常のアルキル化反応に用いる物質が挙げられ、例えば、アルカリ金属、アルカリ金属水素化物、一般式(II)で表される化合物の種類によっては、金属アルコラート、金属水酸化物等を挙げることができる。アルカリ金属としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属を、また、アルカリ金属水素化物としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物を、金属アルコラートとしては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の金属アルコラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物を挙げることができる。

これらの塩基性物質は、通常、反応させる化合物(I)に対し、1~5倍モル用いることができるが、1~3倍モルが好ましい。

[0016] また、本反応は、有機溶媒中で行う。使用される有機溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロピラン、1,2-ジメトキシエタン、ビス(2-メトキシエチル)エーテル等の炭素数4~6の環状、又は鎖状エーテル類が挙げられ、特に1,2-ジメトキシエタンが好ましい。また、アミド系有機溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等の有機溶媒が挙げられる。

[0017] 反応温度は、用いる塩基性物質、並びに反応溶媒の種類によっても異なるが、一般に -20°C ～ 120°C 、好ましくは 0°C ～ 80°C であり、反応時間は、通常1～10時間である。

同様に、Aが CH_2CH_2 以外の化合物についても、対応するアルキル基を有するスルホン酸エステルを用いて製造することができる。

[0018] 次に、第二工程として、得られた化合物(IV)の4級アンモニウム化反応を行う。

本反応では、4級アンモニウム系化合物を製造する通常の試薬を用いることができ、このような試薬として、例えば、例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭化ブチル、臭化イソブチル、臭化ヘキシル、臭化オクチル、臭化デシル、臭化ドデシル等の直鎖状、又は枝分れた炭素数1～12のハロゲン化アルキルを挙げることができ、ハロゲン化合物としては、塩化物、臭化物、ヨウ化物等が挙げられる。また、メタンスルホン酸メチル、メタンスルホン酸エチル、メタンスルホン酸ヘキシル、メタンスルホン酸オクチル、メタンスルホン酸デシル、トルエンスルホン酸メチル、トルエンスルホン酸エチル、トルエンスルホン酸オクチル、トルエンスルホン酸ドデシル等のスルホン酸エステル等の試薬を挙げることができる。本反応は、反応を阻害しない有機溶媒中で行うことができ、有機溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒が挙げられる。

反応温度は、用いる塩基性物質、並びに反応溶媒の種類によっても異なるが、一般に -20°C ～ 120°C 、好ましくは 0°C ～ 80°C であり、反応時間は、通常1～5時間である。

[0019] 最後に脱保護反応を行う。 R_9 から R_{13} の一つがエステル基により保護されたカルボキシル基の場合、有機溶媒、含水有機溶媒、或いは水中で、塩基性物質と反応させることにより行うことができる。塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルキル金属類が挙げられ、用いられる有機溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒が挙げられる。また、水酸基が保護基を有する場合、保護基は、先のアルキル化反応に影響を受けない通常の水酸基の保護基として用いられるものでよく、例えば、メチル基等の低級アルキル基、ベンジル基等のアラルキル基が挙げられる。これらの脱保護反応は、公知の方法

により行うことができる。

[0020] 更に、一般式(I)で表わされる化合物の製造には、イオン交換樹脂による処理を行う。イオン交換樹脂としては、陰イオン交換樹脂が好ましく、樹脂を円筒形のカラムに投入し、脱保護後の化合物を付し、精製水で展開し、留分を減圧下に濃縮を行う等の通常の処理法により行うことができる。

また、一般式(I')で表わされる化合物の製造には、脱保護後の化合物に、反応容器中で酸性物質を添加し、処理することによって製造することができる。酸性物質としては、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、プロピオン酸等の有機カルボン酸類、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ニトロベンゼンスルホン酸等のスルホン酸類の酸性物質を挙げることができる。こうして得られた一般式(I')で表わされる化合物は、通常、再結晶法による精製を行い、精製品を得ることができる。

更に、一般式(I)、又は(I')で表される化合物のうち、 R_4 から R_8 の一つが SO_3^- 、又は R'_4 から R'_8 の一つが SO_3H である場合でも、同様にして製造することができる。

[0021] こうして得られた、本発明の一般式(I)で示される4級アンモニウム系化合物の具体例としては、例えば、以下の表1及び表2に記載の化合物が挙げられる。

但し、表中のMeはメチル基、Etはエチル基、Buはブチル基、Hexはヘキシル基、Octはオクチル基、Dodはドデシル基を、空欄は水素原子を表わすが、これらの記載によって、本発明にいう4級アンモニウム系化合物の範囲が限定されるものではない

[0022] [表1]

番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	A
1	Me	Me	Me	CO ₂ ⁻					CH ₂ CH ₂
2	Me	Me	Me		CO ₂ ⁻				CH ₂ CH ₂
3	Me	Me	Me			CO ₂ ⁻			CH ₂ CH ₂
4	Me	Me	Me	CO ₂ ⁻	OH				CH ₂ CH ₂
5	Me	Me	Me	CO ₂ ⁻		OH			CH ₂ CH ₂
6	Me	Me	Me	CO ₂ ⁻			OH		CH ₂ CH ₂
7	Me	Me	Me	CO ₂ ⁻				OH	CH ₂ CH ₂
8	Me	Me	Me	OH	CO ₂ ⁻				CH ₂ CH ₂
9	Me	Me	Me		CO ₂ ⁻	OH			CH ₂ CH ₂
10	Me	Me	Me		CO ₂ ⁻		OH		CH ₂ CH ₂
11	Me	Me	Me		CO ₂ ⁻			OH	CH ₂ CH ₂
12	Me	Me	Me	OMe	CO ₂ ⁻				CH ₂ CH ₂
13	Me	Me	Me		CO ₂ ⁻	OMe			CH ₂ CH ₂
14	Me	Me	Me		CO ₂ ⁻		OBu		CH ₂ CH ₂
15	Me	Me	Me		CO ₂ ⁻			OBu	CH ₂ CH ₂
16	Me	Me	Me	OH		CO ₂ ⁻			CH ₂ CH ₂
17	Me	Me	Me		OH	CO ₂ ⁻			CH ₂ CH ₂
18	Et	Et	Et			CO ₂ ⁻	OH		CH ₂ CH ₂
19	Et	Et	Et			CO ₂ ⁻		OH	CH ₂ CH ₂
20	Me	Me	Me	CO ₂ H	OH				CH ₂ CH ₂
21	Me	Me	Me	CO ₂ H		OH			CH ₂ CH ₂
22	Me	Me	Me	CO ₂ H			OH		CH ₂ CH ₂
23	Me	Me	Me	CO ₂ H				OH	CH ₂ CH ₂
24	Me	Me	Me	OH	CO ₂ H				CH ₂ CH ₂
25	Me	Me	Me		CO ₂ H	OH			CH ₂ CH ₂
26	Me	Me	Me		CO ₂ H		OH		CH ₂ CH ₂
27	Me	Me	Me		CO ₂ H			OH	CH ₂ CH ₂
28	Me	Me	Me	OH	CO ₂ H		OH		CH ₂ CH ₂
29	Me	Me	Me		CO ₂ H	OH	OH		CH ₂ CH ₂
30	Me	Me	Me		CO ₂ H	OH		OH	CH ₂ CH ₂
31	Me	Me	Me		CO ₂ H		OH	OH	CH ₂ CH ₂
32	Me	Me	Me	OH	OH	CO ₂ H			CH ₂ CH ₂

[0023] [表2]

番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	A
33	Me	Me	Me	CO ₂ H	OH	OH			CH ₂ CH ₂
34	Me	Me	Me	CO ₂ H	OH		OH		CH ₂ CH ₂
35	Me	Me	Me	CO ₂ H	OH			OH	CH ₂ CH ₂
36	Me	Me	Me	CO ₂ H		OH	OH		CH ₂ CH ₂
37	Me	Me	Me	CO ₂ H			OH	OH	CH ₂ CH ₂
38	Me	Me	Me	OMe	CO ₂ H				CH ₂ CH ₂
39	Me	Me	Me		CO ₂ H			OMe	CH ₂ CH ₂
40	Me	Me	Me		CO ₂ H		OEt		CH ₂ CH ₂
41	Me	Me	Me		CO ₂ H			OEt	CH ₂ CH ₂
42	Me	Me	Me	OH		CO ₂ H			CH ₂ CH ₂
43	Me	Me	Me		OH	CO ₂ H			CH ₂ CH ₂
44	Me	Me	Me		OH	CO ₂ H	OH		CH ₂ CH ₂
45	Et	Et	Et			CO ₂ H	OH		CH ₂ CH ₂
46	Et	Et	Et			CO ₂ H		OH	CH ₂ CH ₂
47	Me	Me	Me		CO ₂ ⁻		OH	OH	CH ₂ CH ₂
48	Me	Me	Bu	CO ₂ ⁻					CH ₂ CH ₂
49	Me	Me	Oct		CO ₂ ⁻				CH ₂ CH ₂
50	Me	Me	Dod			CO ₂ ⁻			CH ₂ CH ₂
51	Me	Me	Me		CO ₂ H			OH	CH ₂
52	Me	Me	Me		CO ₂ H			OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂
53	Me	Me	Me		CO ₂ H			OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
54	Me	Me	Me		CO ₂ H			OH	CH(CH ₃)CH ₂
55	Me	Me	Me		CO ₂ H	OH			CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂
56	Me	Me	Me		CO ₂ H	OH			CH(OH)CH ₂
57	Me	Me	Me		CO ₂ H	OH			CH ₂ CH(OH)CH ₂
58	Me	Me	Me	SO ₃ ⁻					CH ₂ CH ₂
59	Me	Me	Me		SO ₃ ⁻				CH ₂ CH ₂
60	Me	Me	Me			SO ₃ ⁻			CH ₂ CH ₂
61	Me	Me	Me	SO ₃ H	OH				CH ₂ CH ₂
62	Me	Me	Me	SO ₃ H		OH			CH ₂ CH ₂
63	Me	Me	Me	SO ₃ H			OH		CH ₂ CH ₂
64	Me	Me	Me	SO ₃ H				OH	CH ₂ CH ₂

[表3]

番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	A
65	Me	Me	Me	OH	SO ₃ H				CH ₂ CH ₂
66	Me	Me	Me		SO ₃ H	OH			CH ₂ CH ₂
67	Me	Me	Me		SO ₃ H		OH		CH ₂ CH ₂
68	Me	Me	Me		SO ₃ H			OH	CH ₂ CH ₂
69	Me	Me	Me	OH		SO ₃ H			CH ₂ CH ₂
70	Me	Me	Me		OH	SO ₃ H			CH ₂ CH ₂
71	Et	Et	Et			SO ₃ H	OH		CH ₂ CH ₂
72	Et	Et	Et			SO ₃ H		OH	CH ₂ CH ₂
73	Me	Me	Et	SO ₃ ⁻					CH ₂ CH ₂
74	Me	Me	Bu		SO ₃ ⁻				CH ₂ CH ₂
75	Me	Me	Hex			SO ₃ ⁻			CH ₂ CH ₂
76	Me	Me	Me		SO ₃ ⁻			OH	CH ₂
77	Me	Me	Me		SO ₃ ⁻			OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂
78	Me	Me	Me		SO ₃ ⁻			OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
79	Me	Me	Me		SO ₃ ⁻		OH	OH	CH ₂ CH ₂

[0025] 本発明にいう4級アンモニウム系化合物は、一般式(I)で表される化合物、即ち分子内で塩を形成する化合物であっても、一般式(I')で表される化合物分子間で生理学的に許容される陰イオンと塩を形成する化合物であってもよい。

本発明の4級アンモニウム系化合物は、極めて優れた脳血管障害治療剤として使用することができる。ここで本発明にいう脳血管障害とは、脳に循環障害が起こることにより引き起こされる何らかの神経・精神症状を呈する病態を指し、脳梗塞、脳血栓症、脳塞栓症、一過性脳虚血発作、及びこれらの疾患によって引き起こされる機能障害を含む。厚生労働省によれば、2002年における脳血管障害は日本人の死因の第3位に挙げられ、患者総数は170万人に上るとされ、当該疾患に治療効果を有する医薬品は、強く求められている。

本発明化合物を脳血管障害治療に使用する場合の投与法は、通常医薬品の投与

法として用いられる方法であればよく、経口、或いは経口投与のどちらでも差し支えなく、例えば、好ましい投与方法の一例として、静脈内投与が挙げられる。

かかる製剤中における本発明化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、一般に0.01～100重量%であることが望ましい。

本発明化合物の投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物の種類、症状の軽重、医師の判断等により広範囲に変えることができるが、一般に有効成分として、経口投与の場合、体重1kg当たり1日に0.01～50mgが好ましく、特に0.05～10mgが好ましい。また、非経口投与の場合の投与量は、同様に、体重1kg当たり1日に0.01～10mgが好ましい。また、上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することが出来、患者の症状の軽重、医師の診断に応じて適宜変えることができる。

[0026] 又、本発明の4級アンモニウム系化合物は、極めて優れた心臓疾患治療剤として使用することができる。ここで本発明にいう心臓疾患とは、上室性期外収縮、発作性上室頻拍、発作性心房細動、慢性心房細動、心房細動、心室性期外収縮、心室性頻拍、心室細動及び房室ブロック等の不整脈、虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症等)に伴う不整脈、急性心筋梗塞、慢性心筋梗塞、心不全、狭心症、ウルフーパーキンソン-ホワイト(WPW)症候群等である。

[0027] 本発明化合物を心臓疾患治療に使用する場合の投与法は、通常医薬品の投与法として用いられる方法であればよく、経口、或いは非経口投与のどちらでも差し支えなく、例えば、好ましい投与方法の一例として、注射剤による静脈内投与が挙げられる。

かかる製剤中における本発明化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、一般に0.01～100重量%であることが望ましい。本発明化合物の投与量は、脳血管障害治療の場合と同様である。

実施例

[0028] 次に、実施例、及び参考例によって本発明を具体的に説明するが、もとより本実施例の範囲により本発明の範囲が限定されるものではない。

[0029] (比較例1) 4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-安息香酸エチル(前記M. B. Moore, J. Amer. Chem. Soc., 78;5633-5636(1956)の製造方法)

窒素雰囲気下、4-ヒドロキシ安息香酸エチル 1.66g (10mmol) をエタノール 6mL に添加し、ナトリウムエトキシド 0.68g (10mmol) を添加した。一方、(2-クロロエチル)-ジメチルアミン塩酸塩 1.51g (10.5mmol) を水 10mL に溶解し、水酸化ナトリウム 0.42g (10.5mmol) を添加し、ヘキサンで (2-クロロエチル)-ジメチルアミンを抽出した。次に、ヘキサン溶液をエタノール反応液に添加し、ヘキサンを留去しながら、加熱還流下に 1.5 時間反応させた。5% 硫酸を添加し、反応液を酸性にした後に、溶媒を減圧下に留去し、得られた析出物をろ過した。ろ液を、酢酸エチルにて洗浄後、水層を重曹水で塩基性とし、酢酸エチルにて抽出を行った。酢酸エチル溶液を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に溶媒留去を行い、目的物 0.57g を得た (収率: 23%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 7.98 (d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$), 6.93 (d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$), 4.34 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 4.11 (t, 2H, $J=5.7\text{Hz}$), 2.74 (t, 2H, $J=5.7\text{Hz}$), 2.33 (s, 6H), 1.38 (t, 2H, $J=7.1\text{Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5MHz, CDCl_3): δ = 166.40, 162.56, 131.52, 123.04, 114.14, 66.25, 60.62, 58.18, 45.95, 14.39

[0030] (比較例2) 3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-メトキシ安息香酸エチル

300mL 三つ口フラスコに 3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸エチル 10.0g (51.0mmol) と N,N -ジメチルホルムアミド 100mL を入れ攪拌溶解した。この溶液に、冷却下、水素化ナトリウム (60wt%) 5.7g (143mmol) を添加し、発泡がおさまった後に、(2-クロロエチル)-ジメチルアンモニウムクロライド 11.0g (76.4mmol) を投入し、再び発泡がおさまってから加熱攪拌した。約 50°C で 4 時間攪拌後、冷却を行い、氷が入った 1mol/L 塩酸に反応液を投入し、液性を pH1 とし、酢酸エチルで洗浄した。得られた水層に炭酸水素ナトリウムを加えて pH8 に調整後、酢酸エチルで抽出を行い、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、目的物 3.4g を得た (収率: 25%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 7.68 (dd, 1H, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 6.88 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.35 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 4.16 (t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 3.90 (s, 3H), 2.80 (t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 2.35 (s, 6H), 1.38 (t, 3H, $J=7.1$

Hz)

^{13}C -NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta = 166.29, 153.36, 147.85, 123.71, 12$
2.91, 113.88, 110.49, 67.14, 60.67, 58.03, 55.87, 45.91, 14.32

IR (KBr): $\nu = 2941, 1713, 1601, 1515, 1428, 1291, 1271, 1219, 1133,$
1027, 765 cm^{-1}

[0031] (実施例1) [2-(4-エトキシカルボニルフェノキシ)-エチル]-トリメチルアンモニウムp-トルエンスルホネート

窒素雰囲気下、(比較例1)で得られた4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-安息香酸エチル 25.0g (0.11mol)をメタノール 250mLに溶解した。室温撹拌下、p-トルエンスルホン酸メチル 23.6g (0.13mol)を添加後、50℃に昇温し2時間撹拌した。溶媒留去し得られた残渣をメタノール 100mLと酢酸エチル 500mLの混合溶媒から再結晶して、目的物 35.9gを得た(収率:81%)。

^1H -NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 7.95(\text{d}, 2\text{H}, J=6.6\text{Hz}), 7.49(\text{d}, 2\text{H}, J=6.3\text{Hz}), 7.10(\text{m}, 4\text{H}), 4.54(\text{m}, 2\text{H}), 4.29(\text{q}, 2\text{H}, J=5.1\text{Hz}), 3.82(\text{m}, 2\text{H}), 3.19(\text{s}, 9\text{H}), 2.29(\text{s}, 3\text{H}), 1.31(\text{t}, 2\text{H}, J=5.1\text{Hz})$

^{13}C -NMR (75.5MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 165.21, 161.08, 145.73, 137.4$
6, 131.07, 127.93, 125.41, 122.84, 114.62, 63.92, 61.82, 60.32, 53.05,
20.69, 14.13

[0032] (実施例2) 3-ヒドロキシ-4-メトキシ-安息香酸エチル

500mL4つ口フラスコに3-ヒドロキシ-4-メトキシ-安息香酸 20.0g (0.12mol)とテトラヒドロフラン 200mLを入れ溶解した。この溶液に、室温下、トリエチルアミン 80mL (0.57mol)を添加し、その後、硫酸ジエチル 40mL (0.31mol)を添加して加熱撹拌した。60℃で反応を行い、1時間後、反応物を水に注いで、1mol/L塩酸でpH7に調整し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ過後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、アセトン:ヘキサン=1:4を溶離溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフにて精製し、目的物 21.1gを得た(収率:90%)。

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta = 7.62(\text{m}, 2\text{H}), 6.86(\text{d}, 1\text{H}, J=8.6\text{Hz}), 5.$

76 (s, 1H), 4.34 (q, 2H, J=7.1Hz), 3.93 (s, 3H), 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5MHz, CDCl_3): δ = 166.33, 150.33, 145.18, 123.69, 122.67, 115.56, 109.79, 60.72, 55.96, 14.29

IR (KBr): ν = 3356, 2988, 1693, 1613, 1588, 1515, 1374, 1307, 1280, 1215, 1127, 1023, 764cm^{-1}

[0033] (実施例3) 3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-ヒドロキシ-安息香酸エチル塩酸塩

比較例2で得られた3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-メトキシ-安息香酸エチル 2.67g (10mmol)を塩化メチレン 53mLに溶解し、約 -80°C に冷却した。三臭化ホウ素 (1mol/L塩化メチレン溶液) 12mL (12mmol)を滴下した。室温に戻して、一晩放置した。食塩-氷浴で冷却し、水 20mLを加え、1mol/L水酸化ナトリウムで中和した。分液後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣に20%塩化水素-エタノール溶液 4mLを加え、析出した結晶をろ過、乾燥して、目的物 1.74gを得た (収率:60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ = 7.69 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J=8.8Hz), 6.98 (d, 1H, J=8.8Hz), 4.46 (t, 2H, J=5.0Hz), 4.37 (q, 2H, J=7.2Hz), 3.68 (t, 2H, J=5.2Hz), 3.07 (s, 6H), 1.41 (t, 3H, J=7.2Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CD_3OD): δ = 165.89, 151.11, 144.87, 124.51, 121.40, 114.78, 62.39, 60.08, 55.87, 41.85, 12.75

IR (KBr): ν = 3218, 2968, 2700, 1700, 1607, 1523, 1437, 1300, 1213, 1117, 759cm^{-1}

[0034] (実施例4) [2-(5-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシフェノキシ)-エチル]-トリメチルアンモニウムクロライド

実施例3で得られた3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-ヒドロキシ-安息香酸エチル 塩酸塩 1.08g (3.73mmol)を酢酸エチルに懸濁し、1mol/L水酸化ナトリウムで中和後、分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤をろ別して減圧濃縮した。残渣をメタノール 20mLに溶解し、ヨウ化メチル 0.64g (4.51mmol)、炭酸水素カリウム 0.37g (3.70mmol)を加えて油浴で 60°C に加熱した。3時間加熱

攪拌後、冷却し、溶液をろ過した。ろ液を濃縮し、水を加えて残渣を溶解後、1mol/L塩酸で中和し、イオン交換クロマトグラフにより精製を行った。目的物を含む分画を集めて濃縮、乾燥し、メタノール抽出で脱塩して、酢酸エチルから再結晶して、0.68gの目的物を得た(収率:60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O): δ = 7.48 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.43 (s, 1H), 6.82 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.41 (br, 2H), 4.19 (q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 3.73 (br, 2H), 3.14 (s, 9H), 1.22 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, D_2O): δ = 170.45, 153.55, 147.34, 127.25, 123.19, 117.97, 116.74, 66.94, 64.74, 64.00, 55.90, 15.42

IR (KBr): ν = 3408, 1704, 1516, 1291, 1218, 1108, 1024, 975, 765cm^{-1}

[0035] (実施例5) 4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-ベンゼンスルホン酸ナトリウム

ジメチル-(2-フェノキシエチル)-アミン7.00g (42.4mmol)を無水酢酸 35mLに溶解し、氷水浴で冷却した。95%硫酸 9.63g (93.3mmol)を内温 10°C 以下に保って滴下し、室温で1時間攪拌した。溶液を濃縮し、1mol/L水酸化ナトリウム中に濃縮残渣を徐々に加えてpH10とし、溶液を濃縮、乾燥した。残渣をメタノールで抽出し、濃縮乾燥後、エタノール 100mLに懸濁し、冷却後、ろ過した。ろ液を濃縮し、析出した結晶をろ過して目的物 8.36gを得た(収率:74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O): δ = 7.68 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.01 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 4.33 (t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 3.53 (t, 2H, $J=5.2\text{Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, D_2O): δ = 158.12, 133.61, 125.61, 112.90, 61.79, 54.66, 41.70

IR (KBr): ν = 3431, 3097, 2770, 1599, 1180, 1032, 844cm^{-1}

[0036] (実施例6) 4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-安息香酸エチル(一般式(IV)同等化合物)

窒素雰囲気下、4-ヒドロキシ安息香酸エチル 20g (0.12mol)をエチレングリコールジメチルエーテル300mLに溶解した。室温攪拌下、60%水素化ナトリウム 11.6g (0.29mol)を25分間掛けて分割添加した後、 50°C に昇温し1時間攪拌した。さらにこの温度で[2-(メタンスルホニルオキシ)エチル]ジメチルアンモニウムクロライド2

9. 4g (0.14mol)を1時間掛けて分割添加した後、更に2時間攪拌した。氷冷下、酢酸 4mLを添加後、生成した沈殿を濾別した。濾液を濃縮し残渣に酢酸エチルを加え、3%硫酸で抽出した。水相を酢酸エチルで洗浄後、炭酸水素カリウムを添加しpH8とし酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去することで目的物26.3gを得た(収率:92%)。

比較例1と比較して、収率23%から、収率92%と大幅な収率の向上が確認された。

[0037] (実施例7) 3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-メトキシ-安息香酸エチル(一般式(IV)同等化合物)

4-ヒドロキシ安息香酸エチルの代わりに、3-ヒドロキシ-4-メトキシ-安息香酸エチルを用いて、実施例1と同様にして、目的物を得た(収率:94%)。

比較例2と比較して、収率25%から、収率94%と大幅な収率の向上が確認された。

[0038] (実施例8) 4-(2-トリメチルアンモニオ-エトキシ)-ベンゾエート(化合物3)

実施例1で得られた[2-(4-エトキシカルボニルフェノキシ)-エチル]-トリメチルアンモニウム p-トルエンスルホネート 5.5g (0.013mol)に水150mLを添加し、室温攪拌下、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液13mLを添加して6時間攪拌した。反応混合物を濃縮し残渣を水に溶解し、陰イオン交換カラム(アンバーライト(商標)IR A402BLCL型)で分離した。目的物の留分を濃縮し、得られた残渣1.91gをメタノール 3mLと酢酸エチル 10mLの混合溶媒から再結晶することで目的物 1.56 gを得た(収率:54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}=8:1$): $\delta = 7.85$ (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.91 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 4.43 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.19 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}=8:1$): $\delta = 171.14, 158.90, 133.20, 131.49, 113.94, 65.04, 62.23, 54.14$.

IR (KBr): $\nu = 3437, 1606, 1549, 1382, 1249, 1175, 962, 792\text{cm}^{-1}$

[0039] (実施例9) [2-(5-カルボキシ-2-ヒドロキシフェノキシ)-エチル]-トリメチルアンモニウムクロライド(化合物27)

実施例4で得られた[2-(5-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシフェノキシ)-エチル]-トリメチルアンモニウムクロライド 0.68g (2.24mmol) に 1mol/L 水酸化ナトリウム 9mL (9mmol) を加えて脱気し、アルゴン置換した。室温で1時間攪拌し、1mol/L 塩酸でpH1とし、濃縮、乾固した。残渣をメタノールで抽出、乾固を行い、塩化ナトリウムを除去した。エタノールから再結晶し、0.52gの目的物を得た(収率:85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O): δ = 7.58 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 7.52 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 6.97 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.55 (br, 2H), 3.91 (t, 2H, $J=4.8\text{Hz}$), 3.33 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, D_2O): δ = 170.63, 151.38, 145.87, 126.30, 122.47, 116.57, 115.89, 65.83, 63.63, 54.84

IR (KBr): ν = 3451, 3017, 1673, 1598, 1518, 1449, 1311, 1231, 1193, 980, 765cm^{-1}

[0040] (実施例10) 4-(2-トリメチルアンモニオ-エトキシ)-ベンゼンスルホネート(化合物59)

実施例5で得られた4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-ベンゼンスルホン酸ナトリウム 3.43g (12.8mmol) をメタノール 50mL に加え、炭酸ナトリウム 1.98g (18.7mmol)、ヨウ化メチル 3.18g (22.4mmol) を加えて油浴で60℃に加熱し、1時間攪拌した。冷却後、濃縮し、残渣に水 50mL を加えて不溶物を取り除き、ろ液を濃縮してイオン交換クロマトグラフィー (Amberlite (商標) IRA400JCL、移動層: 水) の後、30% 含水エタノールから再結晶して目的物の1水和物 2.85g を得た(収率:80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O): δ = 7.63 (d, 2H, $J=9.2\text{Hz}$), 6.95 (d, 2H, $J=9.2\text{Hz}$), 4.37 (m, 2H), 3.68 (t, 2H, $J=4.6\text{Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, D_2O): δ = 160.06, 136.70, 128.29, 115.57, 65.82, 62.76, 54.88, 54.83, 54.79

IR (KBr): ν = 3469, 1638, 1459cm^{-1}

[0041] (実施例11) [2-(4-カルボキシ-2-ヒドロキシフェノキシ)-エチル]-トリメチルアンモニウムクロライド(化合物42)

[2-(5-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-フェノキシ)-エチル]-トリメチルアンモニウムクロライドの代わりに、[2-(4-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-フェノキシ)-エチル]-トリメチルアンモニウムクロライドを用いて、実施例9と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O): $\delta = 7.43$ (dd, 1H, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 7.32 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 6.92 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.46 (br, 2H), 3.75 (t, 2H, $J=4.4\text{Hz}$), 3.15 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, D_2O): $\delta = 216.60, 165.91, 146.02, 140.76, 119.53, 112.93, 108.79, 58.55, 50.00$

IR (KBr): $\nu = 3397, 3019, 1678, 1460, 1311, 1220, 971\text{cm}^{-1}$

[0042] (実施例12) [2-(4-カルボキシ-3-ヒドロキシフェノキシ)-エチル]-トリメチルアンモニウムクロライド (化合物43)

[2-(5-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-フェノキシ)-エチル]-トリメチルアンモニウムクロライドの代わりに、[2-(4-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-フェノキシ)-エチル]-トリメチルアンモニウムクロライドを用いて、実施例9と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O): $\delta = 7.69$ (d, 1H, $J=6.6\text{Hz}$), 6.42 (dd, 1H, $J=1.8, 6.0\text{Hz}$), 6.31 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 4.36 (br, 2H), 3.74 (t, 2H, $J=3.3\text{Hz}$), 3.23 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, D_2O): $\delta = 175.83, 162.27, 162.01, 132.65, 112.83, 106.98, 102.04, 65.77, 62.45, 54.79$

IR (KBr): $\nu = 3401, 1593, 1443, 1377, 1262, 1165\text{cm}^{-1}$

[0043] (実施例13) [3-(5-カルボキシ-2-ヒドロキシ-フェノキシ)-プロピル]-トリメチルアンモニウムクロライド (化合物52)

[2-(5-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-フェノキシ)-エチル]-トリメチルアンモニウムクロライドの代わりに、[3-(5-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-フェノキシ)-プロピル]-トリメチルアンモニウムクロライドを用いて、実施例9と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O): $\delta = 7.50$ (m, 2H), 6.83 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 3.94 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.30 (s, 9H), 3.24 (t, 2H, $J=4.8\text{Hz}$), 2.15 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, D_2O): $\delta = 172.01, 148.20, 145.90, 123.80, 123.15, 117.22, 116.22, 71.10, 64.50, 49.70, 23.40$

IR (KBr): $\nu = 3445, 3017, 1667, 1518, 1225, 1193, 970, 765\text{cm}^{-1}$

[0044] (実施例13) 安全性試験

本発明化合物の安全性を確認するため化合物3、9、27～33、39、56、60、66、71、77について、ラット静脈内投与による安全性の確認を行い、何れの化合物でも150mg/kgの投与で死亡例が確認されず、本発明化合物は安全性に優れていることが確認された。

[0045] (実施例14) 本発明化合物の有効性確認試験

本実施例では、本発明化合物の有効性を確認するため、ラットを用いて栓子法により中大脳動脈を閉塞再開通させて再灌流障害により脳梗塞モデルを作製し、本発明化合物の3mg/kg単回投与による有効性を梗塞面積、神経症状及び運動機能から評価した。

[0046] 1. 試験材料及び方法

1) 被験物質

本発明の化合物3、9、27～33、39、56、60、66、71、77を使用した。また、対照薬としてエダラボン(商標)(三菱ウェルファーマ株式会社)を使用した。本発明化合物は、冷蔵庫に遮光して保存し、エダラボン(商標)は遮光して室温で保存した。

2) 媒体

媒体として、生理食塩液(株式会社大塚製薬工場)を用いた。

3) 投与液の調製法及び調製頻度

本発明化合物: 3mgに小分けされたサンプルに直接生理食塩液を2mL加え溶解させ、3mg/2mLを調製した。用時調製とした。

エダラボン: 30mg/20mLの注射剤であるので必要量を分取し、使用した。

[0047] 2. 使用動物及び飼育条件

1) 使用動物

ラット: Crj: Wistar系、雄、7週齢(日本チャールス・リバー株式会社)

検疫馴化: 動物入荷後5日間以上を検疫馴化期間とし、この間に一般状態の観察及び体重測定を行い、健康と判断した動物を試験に供した。

[0048] 3. 試験方法

1) 投与方法

塞栓除去直前に1mLのシリンジ及び27Gの注射針を用いて尾静脈より単回投与した。

2) 中大脳動脈閉塞再開通モデルの作製

ラットに40mg/kgのペントバルビタールナトリウム(ネンブタール(商標)、大日本製薬株式会社)を腹腔内投与して麻酔し、小泉らの方法(非特許文献2)に準じて中大脳動脈閉塞再開通モデルを作製した。すなわち、動物を約37℃に保温し、自然呼吸のまま背位に固定した。頸部正中切開し、迷走神経を損傷させることなく右外頸動脈と右内頸動脈を剥離した。右総頸動脈及び右外頸動脈を結紮し、内頸動脈起始部に糸をかけて栓子挿入後の結紮、固定に備えた。さらに、右総頸動脈に割を入れ、約17mmのシリコンコーティングした糸つき栓子を内頸動脈に挿入し、内頸動脈を結紮した。結紮2時間後、無麻酔下で栓子を抜き取り、血流を再開通させた。なお、中大脳動脈閉塞30分後に対側前肢の屈曲があることを確認した。

3) 神経症状の評価

中大脳動脈の閉塞開始24時間後に以下の神経症状をPetullo(非特許文献3)らの方法に準じて評価した。神経症状は、前肢の屈曲、躯体のねじれ、右または左の肩の後方を押したときの抵抗、回旋運動、後肢を床から離したときの肢の床への戻り、傾斜で頭を下方向けて置いたときの行動及び自発運動試験からなり、以下のような観察を行った。

- ・前肢の屈曲: ラットの尾部を持って持ち上げたとき、前肢の屈曲を観察した。
- ・躯体のねじれ: ラットの尾部を持って持ち上げたとき、躯体のねじれを観察した。
- ・回旋運動: 回旋行動があるかどうか観察した。
- ・右または左の肩の後方を押したときの抵抗: 右または左の肩の後方を押したときの抵抗を観察した。

- ・後肢を床から離したときの肢の床への戻り:ラットを水平な床におき、後肢を床から離したとき、すぐに肢を床に戻すかどうかを観察した。
- ・傾斜で頭を下方向けて置いたときの行動:斜度30° に設定したアングルボードにラットを載せ、下方に頭を向けたときに認められる行動を観察した。
- ・自発運動:ポリカーボネイト製飼育ケージに入れ、自発運動を観察した。

上記の試験は以下の文献に記載された基準に基づきスコア化を行い、スコアの合計を算出した(表4「神経症状の判定基準とスコア」参照)。

(文献1)小泉仁一、吉田洋二、中沢貞二、大根田玄寿:虚血性脳浮腫の実験研究
第1法 ラットを用いた血流再開可能な脳梗塞モデル, 脳卒中 8, 1-8, 1986

(文献2)Petullo, D. , Masonic, C. , Lincoln, C. , Wibberley, L. , Teliska
, M. and Yao, D. L. :Model development and behavioral assesement of
focal cerebral ischemia in rats, Life Science 64, 1099-1108, 1999

9

[0049] [表4]

神経症状		
判定基準	スコア	説明
前肢の屈曲	0.0	屈曲なし
	0.5	軽度の屈曲
	1.0	中等度から重度の屈曲
躯体のねじれ	0.0	症状なし
	0.5	軽度のねじれ
	1.0	中等度から重度のねじれ
左または右の肩の後方を押したときの抵抗	0.0	等しい抵抗
	0.5	弱い抵抗
	1.0	抵抗なし
回旋運動	0.0	症状なし
	0.5	軽度の回旋
	1.0	中等度から重度の回旋
後肢を床から離したときの肢の床への戻り	0.0	すぐに戻る
	0.5	戻りに時間がかかる
	1.0	戻らない
傾斜で頭を下方に向けて置いたときの行動	0.0	180度振り向き上に向かって歩く
	0.5	その場にとどまることはできるが上に向かって歩けない
	1.0	その場にとどまろうとするが上に向かって歩けず、結局滑り落ちる
	1.5	ちる
	2.0	その場にとどまろうとするが上に向かって歩けず、すぐに滑り落ちる 体位を保持できず、下まで滑り落ちる
自発運動	0.0	正常
	1.0	自発運動の低下
	1.5	動かすのに刺激が必要
	2.0	動くことができない

4) 運動機能の評価

神経症状の評価後に、1分間に14回転するように設定したローターロード(ENV-57

6、Med Associates Inc.)を用いて、ロッド上に動物を置いた時の滞在時間を測定し評価を行った。測定は3回行い最も長い滞在時間をデータとして採用した。また、観察時間は最長で1回につき1分間とした。

5) 脳梗塞面積の測定

神経症状及び運動機能の測定(測定時間約10分) 終了後、エーテル麻酔下で放血し、脳を摘出した。大脳と小脳の境界より厚さ2mmの大脳冠状切片を6枚作製し、1% TTC (2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride、和光純薬工業株式会社) 染色後、デジタルカメラで写真撮影を行い、画像解析ソフト(Image Tool ver.2. 00、UTHS CSA)を用いて各6切片の前頭部側について脳面積及び梗塞面積を求め、脳総面積に対する梗塞総面積の割合(%)を求めた。

評価は以下の計算式により算出した。

[0050] 脳梗塞の縮小率(%) = [コントロール群(生理的食塩水投与群)における脳梗塞面積の割合(%) - 本発明化合物投与群における脳梗塞面積の割合(%)]/ コントロール群(生理的食塩水投与群)における脳梗塞面積の割合(%) × 100(%)

[0051] 表5に、脳梗塞の収縮率、神経症状の改善、運動機能の改善の効果に関して、1群10匹の平均値を記載した。なお、数値が小さいほど効果が大きい。

[0052]

[表5]

化合物	脳梗塞の縮小率 (%)	神経症状の改善*	運動機能の改善 (回転棒での滞在時間: 秒)
3	48.7	6.20	50.1
9	51.5	5.95	51.6
27	53.7	6.75	47.5
28	54.7	5.85	53.1
29	52.5	5.85	52.1
30	42.9	6.50	51.4
31	65.3	5.25	60.0
32	55.4	5.65	53.5
33	52.6	5.90	52.1
39	37.8	6.80	42.2
56	40.7	6.55	45.4
60	39.0	6.65	44.2
66	47.9	6.35	49.6
71	46.3	6.30	48.8
77	47.3	6.40	49.3
エダラボン (商標)	37.3	6.10	42.6
コントロール 群	—	8.35	17.3

[0053] 本実施例により、本発明の化合物は、既存薬エダラボン(商標)に比して、脳梗塞の縮小率、神経症状の改善、運動機能の改善において、同等以上の有効性を示し、脳血管障害の治療剤として有用であることが明らかである。

[0054] (実施例14) 3mg含有注射液

3mgの化合物29を、2mlの注射用性的食塩水に溶解し、無菌的にアンプルに充填した。

[0055] (実施例15) モルモットのウアバイン誘発不整脈モデルによる薬効試験

本発明化合物の心臓疾患治療作用を確認するため、実施例1で用いた化合物に於いて、抗不整脈薬の薬効評価に広く用いられているウアバイン誘発不整脈モデルを用いた薬効試験(新薬開発のための動物モデル利用集成、R&Dプランニング、166頁、1985年)を行なった。

モルモット(ハートレイ系、6週齢)をウレタン麻酔した後、後肢及び前肢に誘導電極を装着し、標準第二誘導での心電図を動物用心電図解析システム(ECG-01、株式

会社ジャパンエナジー製)により記録、解析した。心電図の波形及び心拍数が正常の範囲内であることを確認した後、頸の表皮を切開し、気管挿管後、左の外頸静脈及び左総頸動脈にポリエチレンチューブをカニューレーションした。

右外頸静脈から注射針を用いて本発明化合物を生理的食塩水溶液として投与した直後に、左外頸静脈にカニューレーションしたポリエチレンチューブからウアバイン $3 \mu\text{g}/0.1\text{ml}/\text{分}$ をシリンジポンプ(アトムシリンジポンプ1235(商標)、アトム株式会社製)を用いて持続投与した。

また、左総頸動脈にカニューレーションしたポリエチレンチューブを圧トランスデューサーに(P23XL、Gould Electronics)に接続し、プレッシャープロセッサースIGNAL CONDITIONER (Gould Electronics)に導き、サーマルアイレコーダー(TA-11、Gould Electronics)上に血圧及び心拍数を記録した。

効果の判定は不整脈の出現及び心停止が起こるまでに投与したウアバインの投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)を比較した(抗不整脈効果が高ければ、多量のウアバインを投与しても不整脈は誘発されない)。尚、溶剤投与群(被験薬剤群と同量の生理的食塩水のみを投与)と、陽性対照群として代表的抗不整脈薬であるリン酸ジソピラミド(生理的食塩水溶液)を投与した群とを設けた。試験結果を表6に示す。

[0056]

[表6]

化合物	投与量 (mg / kg)	ウアバイン (μg / kg)	
		不整脈発生	心停止
3	3	169	235
9	3	170	245
27	3	180	258
28	3	173	267
29	3	170	254
30	3	173	247
31	3	179	259
32	3	176	243
33	3	171	239
39	3	165	229
56	3	172	244
60	3	170	243
66	3	168	237
71	3	171	239
77	3	167	227
リン酸ジソピラミド	3	175	247
生理的食塩水投与群	-	132	176

[0057] 表6に示すように、本発明の溶剤投与群ではウアバインを持続注入して総投与量が $132 \mu\text{g}/\text{kg}$ で不整脈が誘発され、引き続き $176 \mu\text{g}/\text{kg}$ にて心停止に至った。これに対して代表的な抗不整脈薬のリン酸ジソピラミド $3.9 \text{mg}/\text{kg}$ (ジソピラミドとして $3.0 \text{mg}/\text{kg}$) の投与によりウアバインの不整脈及び心停止誘発閾値が増加され、各々 $175 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $247 \mu\text{g}/\text{kg}$ となり、リン酸ジソピラミドには抗不整脈作用が認められた。

一方、本発明化合物の投与では、リン酸ジソピラミドと同等又はそれ以上の不整脈及び心停止誘発閾値の増加が認められた。

本実施例が示すように本発明化合物は市販の抗不整脈薬と同等以上の抗不整脈作用を有し、心臓疾患治療剤として有用である。

[0058] (実施例16) モルモットにおける不整脈誘発作用の検討

心臓疾患治療薬、特に抗不整脈薬は副作用として心毒性を示すものが多く、実施

例2において陽性対照として使用したリン酸ジソピラミドも抗不整脈作用を有する一方で催不整脈作用を有することが知られている(医薬品要覧第5版、大阪府病院薬剤師会、543頁、1992年)。

本実施例では実施例2と同様の操作方法により、ウアバインを投与せずリン酸ジソピラミド、又は本発明化合物のみを投与して投与後1時間まで不整脈又は心停止誘発の有無を観察した。検討結果を表7に示す。

[0059] [表7]

化合物	投与量 (mg / kg)	不整脈発生	心停止
3	3	無	無
3	10	無	無
9	3	無	無
9	10	無	無
27	3	無	無
27	10	無	無
28	3	無	無
28	10	無	無
29	3	無	無
29	10	無	無
30	3	無	無
30	10	無	無
31	3	無	無
31	10	無	無
32	3	無	無
32	10	無	無
33	3	無	無
33	10	無	無
39	3	無	無
39	10	無	無
56	3	無	無
56	10	無	無
60	3	無	無
60	10	無	無
66	3	無	無
66	10	無	無
71	3	無	無
71	10	無	無
77	3	無	無
77	10	無	無
リン酸ジソピラミ ド	3.9	無	無
リン酸ジソピラミ ド	12.9	.	有

[0060] 表7に示すように、リン酸ジソピラミドは12.9mg/kg(ジソピラミドとして10mg/kg)を投与した直後、不整脈発生を確認する間もなく心停止し、その治療量と毒性量との間は極めて狭かった。これに対して、本発明の化合物を、3又は10mg/kgを投与しても心臓に対する毒性は観察されず、有効性を示す3mg/kgの約3倍量の10mg/kgでも安全であることが判明した。

[0061] (実施例17) イヌ虚血再灌流心筋障害モデルによる薬効試験

本発明化合物の心筋梗塞及び心筋梗塞に起因する不整脈に対する有効性を確認するため、実施例1で用いた化合物に於いて、イヌを用いた虚血再灌流心筋障害モデルによる薬効試験を行なった。

体重約10kgのイヌをペントバルビタール(商標)(30mg/ml/kg)により麻酔し、人工呼吸を開始してから手術部位を毛刈りした。大腿静脈及び大腿動脈を剥離しカニューレーションした。大腿静脈は被験薬を投与するルートとして、大腿動脈は血圧測定用とした。

次に左胸部を開胸し心嚢膜を切開し、左心室を露出した後、左冠動脈を剥離した。冠動脈に閉塞用の絹糸を通し、血流測定用電磁流量計プローブを装着した。

また、心室壁長の変化を心筋収縮力として測定するため一對の超音波クリスタルプローブを固定し、更に左心室内圧測定用留置針を設置した。本発明化合物3mg/kg(15%生理食塩水溶液)を大腿静脈より投与し、その10分後から20分間冠動脈を閉塞し、その後、冠動脈を再灌流させた。虚血再灌流前の心筋収縮力を100として、虚血再灌流後の心筋収縮力を各群比較した。また生理食塩水のみを投与した溶剤投与群と比較した。試験結果を表8に示す。

[0062]

[表8]

化合物	投与量 (mg / kg)	心筋収縮力 (%) (虚血前を 100 % として)
3	3	81
9	3	78
27	3	85
28	3	76
29	3	80
30	3	77
31	3	89
32	3	79
33	3	82
39	3	74
56	3	71
60	3	88
66	3	80
71	3	72
77	3	75
溶媒投与群	-	41

[0063] 表8に示すように、溶剤投与群(薬剤非投与群)では虚血再灌流障害により心筋収縮力が41%に低下した。これに対して、本発明化合物の投与群では心筋収縮力は虚血前の71~89%であり、明らかに虚血再灌流心筋障害を低減した。本実験モデルは心筋梗塞に伴う心筋障害及び、臨床上問題となっている心筋領域への血流再灌流時における心筋障害の実験モデルであり(新薬開発のための動物モデル利用集成、R&Dプランニング、167頁、1985年)、本実施例から本発明化合物は心筋梗塞及び心筋梗塞に伴う心筋障害の治療に有用な心臓疾患治療剤であることが明らかとなった。

[0064] (実施例18) ラット虚血再灌流心筋障害モデルによる薬効試験

実施例1で用いた化合物に於いて、ラットを用いた虚血再灌流心筋障害モデルによる薬効試験を行なった。

55mg/kgのペントバルビタールナトリウム腹腔内投与による麻酔下に背位に保定し、頸部を切開し気管内に人工呼吸用のチューブを挿入し、人工呼吸器(SN-480-7

、シナノ)を稼働させた(1.5mL/100g:50回/分)。血圧は、左大腿動脈に血圧測定用のカニユーレを挿入し、圧トランスジューサー(TP-400T、日本光電)及び圧ひずみ計(AP-601G、日本光電)を介して測定した。

また薬剤投与用のカニユーレを左大腿動脈に挿入し、第II誘電心電図は電極を前肢、後肢に付け心電計(JB-101J、AB-651J、日本光電)を介し測定した。心拍数は脈圧の波形から心拍計(AT-601G、日本光電)により測定し、体温は保温用マットを用いて $36.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に維持した。

次に第五肋間を開胸し心嚢膜を切開し心臓を露出させ、リング付きピンセットを用いて心臓を胸腔外に出し、糸付き縫合針を肺動脈円錐の筋肉内に刺し込み左冠動脈下行枝の下をくぐらせて糸を通し、直ちに心臓を胸腔内に戻した。この糸をポリエチレンチューブの中に通し結紮の準備をした。

約20分間血圧及び心拍数が安定するのを確認後、被験物質を静脈内投与した。5分後、ポリエチレンチューブを絞り込みモスキート鉗子で固定し冠動脈を5分間結紮した。結紮後血液を再通過させ、5分間における心室頻拍、及び心室細動の発現を測定し、死亡例の有無を観察した。ラットは1群8匹用い、本発明化合物、リドカインは、ラット体重1kg当り3mg(2mL)、コントロール群である生理的食塩水は2mL投与した。試験結果を表9に示す。

[0065]

[表9]

化合物	心室頻拍発生率 (%)	心室細動発生率 (%)	死亡率 (%)
3	62.5	12.5	0
9	75.0	25.0	12.5
27	50.0	0	0
28	62.5	12.5	12.5
29	62.5	12.5	12.5
30	62.5	12.5	12.5
31	37.5	0	0
32	50.0	12.5	12.5
33	50.0	12.5	0
39	62.5	12.5	12.5
56	62.5	12.5	25.0
60	62.5	25.0	0
66	62.5	12.5	12.5
71	62.5	12.5	0
77	75.0	12.5	12.5
リドカイン	62.5	12.5	12.5
生理的食塩水投与群	100	100	87.5

[0066] 表9に示すように、溶剤投与群(薬剤非投与群)では虚血再灌流障害により心室頻拍、心室細動が100%出現し、死亡率も87.5%と高率であった。また、陽性対照であるリドカイン投与群においては、各々62.5%、12.5%、12.5%と抑制効果が見られた。

これに対して、本発明化合物の投与群には、陽性対照であるリドカイン投与群と同等、又はそれ以上の効果が確認され、本実施例より本発明化合物は心筋梗塞及び心筋梗塞に伴う心筋障害の治療に有用な心臓疾患治療剤であることが明らかである。

[0067] (実施例19) (5%散剤)

表1に示す化合物27の結晶50mgを乳鉢で粉碎し、それに乳糖950mgを添加し、乳棒で粉碎しながら、充分混合し、5%散剤とした。

[0068] (実施例20) (10%顆粒)

乳鉢内で、300mgの表1に示す化合物27を300mgのでんぷんと混合粉碎した。これに2000mgの乳糖、370mgのでんぷんを加え混合した。別にゼラチン30mgに

精製水1mlを加えて、加熱溶解し、冷後かき混ぜながらこれにエタノール1mlを加え、ゼラチン液としたものを調製し、先の混合物にゼラチン液を添加練合し、造粒した後、乾燥して整粒した。

[0069] (実施例21) (0.1%注射剤)

10mgの表1に示す化合物31を、全量が10mlになるように注射用蒸留水に溶解し、無菌的にアンプルに充填した。

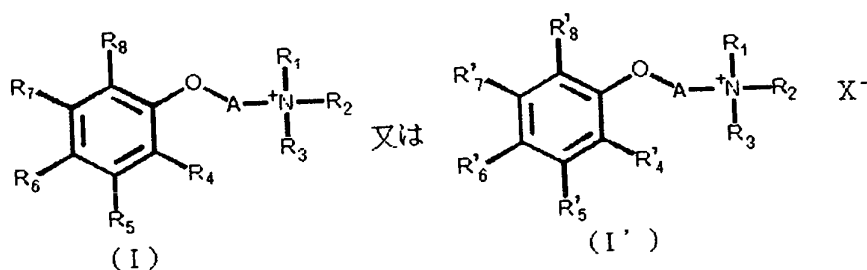
産業上の利用可能性

[0070] 本発明の新規な4級アンモニウム化合物は、医薬品、特に脳血管障害治療剤、緩和剤及び心臓疾患治療剤などとして医療上で利用することができる。

請求の範囲

[1] 一般式(I)又は(I')

[化14]



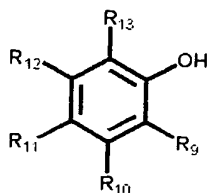
(式中、Aは炭素数1～4の直鎖状アルキル基、炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基、水酸基を有する炭素数1～4の直鎖状アルキル基、又は水酸基を有する炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基を表わし、 R_1 から R_3 は、互いに同一もしくは異なった直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基を表わし、 R_4 から R_8 の一つは CO_2^- 、又は SO_3^- 、残りの R_4 から R_8 のうちの多くとも三つは水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R_4 から R_8 は水素原子を表わし、 R'_4 から R'_8 の一つは CO_2H 、又は SO_3H 、残りの R'_4 から R'_8 のうちの多くとも三つは保護された水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R'_4 から R'_8 は水素原子を表わし、 X^- は、4級アンモニウム基と塩を形成する陰イオンを表わす。)

で表わされることを特徴とする4級アンモニウム系化合物。

- [2] 請求項1において、 R_4 から R_8 の一つは CO_2^- 、又は R'_4 から R'_8 の一つは CO_2H である4級アンモニウム系化合物。
- [3] 請求項1において、 R_4 から R_8 の一つは SO_3^- 、又は R'_4 から R'_8 の一つは SO_3H である4級アンモニウム系化合物。
- [4] 請求項2において、残りの R_4 から R_8 、又は R'_4 から R'_8 の一つが水酸基である4級アンモニウム系化合物。
- [5] 請求項3において、残りの R_4 から R_8 、又は R'_4 から R'_8 の一つが水酸基である4級アンモニウム系化合物。

- [6] 請求項4において、Aが炭素数2の直鎖状アルキル基である4級アンモニウム系化合物。
- [7] 請求項5において、Aが炭素数2の直鎖状アルキル基である4級アンモニウム系化合物。
- [8] 請求項6において、 R_1 から R_3 は、メチル基である4級アンモニウム系化合物。
- [9] 請求項7において、 R_1 から R_3 は、メチル基である4級アンモニウム系化合物。
- [10] 一般式(II)

[化15]

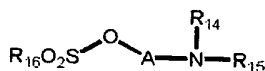


(II)

(式中、 R_9 から R_{13} の一つは、エステル基により保護されたカルボキシ基、又はスルホン酸基、残りの R_9 から R_{13} のうちの多くとも三つは保護された水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R_9 から R_{13} は水素原子を表わす。)

で表されるフェノール誘導体に、一般式(III)

[化16]

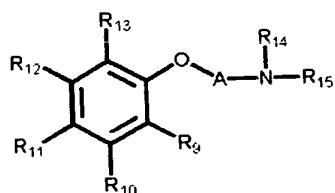


(III)

(式中、Aは炭素数1～4の直鎖状アルキル基、炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基、水酸基を有する炭素数1～4の直鎖状アルキル基、又は水酸基を有する炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基を表わし、 R_{14} から R_{15} は、互いに同一もしくは異なった直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基を表わし、 R_{16} は、炭素数1～4の低級アルキル基、又は炭素数6～7のアリール基を表わす。)

で表されるスルホン酸エステル誘導体を、有機溶媒中、塩基性物質の存在下に反応させ、一般式(IV)

[化17]

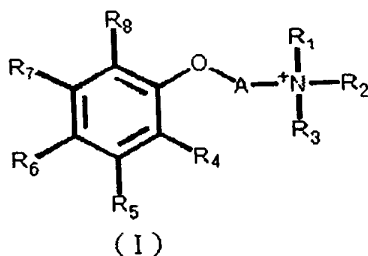


(IV)

(式中、Aは炭素数1～4の直鎖状アルキル基、炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基、水酸基を有する炭素数1～4の直鎖状アルキル基、又は水酸基を有する炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基を表わし、 R_9 から R_{13} のの一つは、エステル基により保護されたカルボキシル基、又はスルホン酸基、残りの R_9 から R_{13} のうちの多くとも三つは保護された水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R_9 から R_{13} は水素原子を表わし、 R_{14} から R_{15} は、互いに同一もしくは異なった直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基を表わす。)

で表されるアミノ化合物とし、更に一般式(IV)で表される化合物に直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のハロゲン化アルキル類、或いは直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基によりエステル化されたスルホン酸エステル類を反応させ、次に、エステル基により保護されたカルボキシル基、又はスルホン酸基、及び保護された水酸基の脱保護を行い、イオン交換樹脂にて処理することを特徴とする、一般式(I)

[化18]



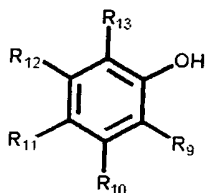
(式中、Aは炭素数1～4の直鎖状アルキル基、炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基、水酸基を有する炭素数1～4の直鎖状アルキル基、又は水酸基を有する炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基を表わし、 R_1 、 R_2 、 R_3 は、互いに同一もしくは異なる

った直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基を表わし、 R_4 から R_8 の一つは、 CO_2^- 、又は SO_3^- 、残りの R_4 から R_8 のうちの多くとも三つは水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R_4 から R_8 は水素原子を表わす。)

で表される4級アンモニウム系化合物の製造方法。

[11] 一般式(II)

[化19]

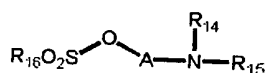


(II)

(式中、 R_9 から R_{13} の一つは、エステル基により保護されたカルボキシル基、又はスルホン酸基、残りの R_9 から R_{13} のうちの多くとも三つは保護された水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R_9 から R_{13} は水素原子を表わす。)

で表されるフェノール誘導体に、一般式(III)

[化20]

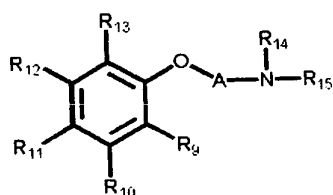


(III)

(式中、Aは炭素数1～4の直鎖状アルキル基、炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基、水酸基を有する炭素数1～4の直鎖状アルキル基、又は水酸基を有する炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基を表わし、 R_{14} から R_{15} は、互いに同一もしくは異なった直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基を表わし、 R_{16} は、炭素数1～4の低級アルキル基、又は炭素数6～7のアリール基を表わす。)

で表されるスルホン酸エステル誘導体を、有機溶媒中、塩基性物質の存在下に反応させ、一般式(IV)

[化21]

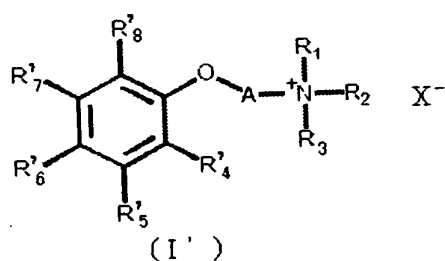


(IV)

(式中、Aは炭素数1～4の直鎖状アルキル基、炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基、水酸基を有する炭素数1～4の直鎖状アルキル基、又は水酸基を有する炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基を表わし、 R_9 から R_{13} のの一つは、エステル基により保護されたカルボキシル基、又はスルホン酸基、残りの R_9 から R_{13} のうちの多くとも三つは保護された水酸基、及び炭素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R_9 から R_{13} は水素原子を表わし、 R_{14} から R_{15} は、互いに同一もしくは異なった直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基を表わす。)

で表されるアミノ化合物とし、更に一般式(IV)で表される化合物に直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のハロゲン化アルキル類、或いは直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基によりエステル化されたスルホン酸エステル類を反応させ、次に、エステル基により保護されたカルボキシル基、又はスルホン酸基、及び保護された水酸基の脱保護を行い、酸性物質にて処理することを特徴とする、一般式(I')

[化22]



(式中、Aは炭素数1～4の直鎖状アルキル基、炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基、水酸基を有する炭素数1～4の直鎖状アルキル基、又は水酸基を有する炭素数2～4の枝分かれしたアルキル基を表わし、 R_1 、 R_2 、 R_3 は、互いに同一もしくは異なった直鎖状、又は枝分れした炭素数1～12のアルキル基を表わし、 R'_4 から R'_8 の一つは、 CO_2H 、又は SO_3H 、残りの R'_4 から R'_8 のうちの多くとも三つは水酸基、及び炭

素数1～4のアルコキシ基からなる群から選ばれる基、それ以外の R'_4 から R'_8 は水素原子を表わし、 X^- は、4級アンモニウム基と塩を形成する陰イオンを表わす。)

で表される4級アンモニウム系化合物の製造方法。

- [12] 請求項10において、一般式(II)で表されるフェノール誘導体に一般式(III)で表されるスルホン酸エステル誘導体を反応させる工程において、使用される有機溶媒が、アルコール系、エーテル系、又はアミド系有機溶媒である一般式(I)又は(I')の製造方法。
- [13] 請求項12において、一般式(III)の R_{16} がメチル基である一般式(I)又は(I')の製造方法。
- [14] 請求項13において、一般式(II)で表されるフェノール誘導体に一般式(III)で表されるスルホン酸エステル誘導体を反応させる工程において、使用される有機溶媒が炭素数4～6のエーテル系有機溶媒である一般式(I)又は(I')の製造方法。
- [15] 請求項1に記載の4級アンモニウム系化合物を有効成分とする脳血管障害治療剤。
- [16] 脳血管障害が、脳梗塞、脳血栓症、脳塞栓症、一過性脳虚血発作、及びこれらの疾患によって引き起こされる機能障害である請求項15に記載の脳血管障害治療剤。
- [17] 脳血管障害治療剤を製造するための、請求項1に記載の4級アンモニウム系化合物の使用。
- [18] 請求項1に記載の4級アンモニウム系化合物を用いる脳血管障害の治療方法。
- [19] 請求項1に記載の4級アンモニウム系化合物を有効成分とする心臓疾患治療剤。
- [20] 心臓疾患治療剤を製造するための、請求項1に記載の4級アンモニウム系化合物の使用。
- [21] 請求項1に記載の4級アンモニウム系化合物を用いる心臓疾患の治療方法。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005921

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07C217/18, A61K31/205, A61P9/10, C07C213/00, 309/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07C217/18, A61K31/205, A61P9/10, C07C213/00, 309/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 51-36256 B1 (Societe Anonyme Deito Orushimondo), 07 October, 1976 (07.10.76), & US 3740397 A & GB 1262785 A & DE 2020464 A	1-17, 19-20
A	JP 48-88218 A (Derarando S.A.), 19 November, 1973 (19.11.73), (Family: none)	1-17, 19-20
A	JP 49-43936 A (Centre d'Etudes pour l'Industrie Pharmaceutique), 25 April, 1974 (25.04.74), & US 3906030 A & GB 1383888 A & DE 2336670 A	1-17, 19-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 May, 2005 (02.05.05)Date of mailing of the international search report
24 May, 2005 (24.05.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005921

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 63-233969 A (Kao Corp.), 29 September, 1988 (29.09.88), & US 4933103 A & EP 552812 A1	1-17, 19-20
A	JP 2-84499 A (Kao Corp.), 26 March, 1990 (26.03.90), (Family: none)	1-17, 19-20
A	JP 3-101645 A (E.I. Du Pont De Nemours & Co.), 26 April, 1991 (26.04.91), & US 4985180 A & EP 402047 A1	1-17, 19-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005921

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18, 21

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 18 and 21 pertain to [methods for treatment of the human body by therapy] and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C217/18, A61K31/205, A61P9/10, C07C213/00, 309/42

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C217/18, A61K31/205, A61P9/10, C07C213/00, 309/42

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 51-36256 B1 (ソシエテ・アノニム・デイト・オルシモンド) 1976.10.07 & US 3740397 A & GB 1262785 A & DE 2020464 A	1-17, 19-20
A	JP 48-88218 A (デラランド ソシエテ アノニム) 1973.11.19 (ファミリーなし)	1-17, 19-20
A	JP 49-43936 A (セントレ デエチユーデ プール ランダストリエ フアーマセテイク) 1974.04.25 & US 3906030 A & GB 1383888 A & DE 2336670 A	1-17, 19-20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.05.2005

国際調査報告の発送日

24.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

関 美祝

4H

9045

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	JP 63-233969 A (花王株式会社) 1988. 09. 29 & US 4933103 A & EP 552812 A1	1-17, 19-20
A	JP 2-84499 A (花王株式会社) 1990. 03. 26 (ファミリーなし)	1-17, 19-20
A	JP 3-101645 A (イー・アイ・デュポン・ドウ・ヌムール・アンド・ カンパニー) 1991. 04. 26 & US 4985180 A & EP 402047 A1	1-17, 19-20

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18, 21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲18, 21は「治療による人体の処置方法に関するもの」であって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



THIS PAGE BLANK (USPTO)